

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ :</p> <p>C07D 471/04, 513/04, A61K 31/435, 31/495, C07D 217/02, 498/04 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00) (C07D 513/04, 277:00, 221:00) (C07D 513/04, 277:00, 241:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 97/21710</p> <p>(43) Date de publication internationale: 19 juin 1997 (19.06.97)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01975</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 décembre 1996 (10.12.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/14685 12 décembre 1995 (12.12.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRE INNOTHERA [FR/FR]; 10, avenue Paul-Vaillant-Couturier, F-94111 Arcueil (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUTHERIN-FALSON, Odile [FR/FR]; 22, rue Jules-Verne, F-91120 Palaiseau (FR). DESQUAND-BILLIALD, Stéphanie [FR/FR]; 12, villa Croix-Nivert, F-75015 Paris (FR). FAVROU, Anita [FR/FR]; 2, avenue Cousin-de-Méricourt, F-94230 Cachan (FR). FINET, Michel [FR/FR]; 31, rue de Chateaubriand, F-92290 Châtenay-Malabry (FR). TEMBO, Olivier [FR/FR]; 14, rue Cyrano-de-Bergerac, F-95540 Méry-sur-Oise (FR). TORREGROSA, Jean-Luc [FR/FR]; 269, boulevard de la Vanne, F-94230 Cachan</p>	<p>(FR). YANNIC-ARNOULT, Sylvie [FR/FR]; 19, rue de la Vallée, F-91360 Epinay-sur-Orge (FR).</p> <p>(74) Mandataire: DUPUIS-LATOUR, Dominique; Cabinet Bardehle, Pagenberg & Partner, 45, avenue Montaigne, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: USE OF HETEROAROMATIC AND TRICYCLIC 1,4-DIHYDRO-1,4-DIOXO-NAPHTHALENE DERIVATIVES, RESULTING NOVEL COMPOUNDS AND THERAPEUTICAL USE THEREOF</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES HETEROAROMATIQUES ET TRICYCLIQUES DU 1,4-DIHYDRO-1,4-DIOXO-NAPHTHALENE, NOUVEAUX COMPOSES OBTENUS ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The therapeutical use of tricyclic nitrogen-containing derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof having general formula (I), for treating diseases related to venous function deficiency and/or inflammatory oedema, is disclosed. In general formula (I), A is a sulphur or oxygen atom or a radical R₃N where R₃ is a hydrogen atom, a C₁₋₅ alkyl radical or an optionally substituted aromatic or heteroaromatic ring; each of X₁, X₂, X₃ and X₄ is independently a carbon atom or a nitrogen atom; R₁ is a C₁₋₅ alkyl radical, an optionally substituted aromatic ring or an optionally substituted heteroaromatic ring having one or more heteroatoms; and R₂ is a hydrogen atom or a C₁₋₅ alkyl radical.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne l'utilisation en thérapeutique pour le traitement de maladies liées à une altération de la fonction veineuse et/ou à l'œdème inflammatoire de dérivés tricycliques azotés et de leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique répondant à la formule générale (I) dans laquelle: A est soit un atome de soufre, d'oxygène, ou un radical R₃N où R₃ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₅, un cycle aromatique substitué ou non, ou un cycle hétéroaromatique substitué ou non, X₁, X₂, X₃, X₄, sont indépendamment l'un de l'autre un atome de carbone ou un atome d'azote. R₁ est un radical alkyle en C₁ à C₅, un cycle aromatique substitué ou non, ou un cycle hétéroaromatique, ayant un ou plusieurs hétéroatomes, substitué ou non, R₂ est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₅.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

5

10

15

Utilisation de dérivés hétéroaromatiques et tricycliques
du 1,4-dihydro-1,4-dioxo-naphtalène, nouveaux composés
obtenus et leur application en thérapeutique

20

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés tricycliques azotés et de leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de maladies liées à une altération de la fonction veineuse et/ou à l'oedème inflammatoire et les nouveaux composés obtenus. Elle se rapporte plus particulièrement aux dérivés hétéroaromatiques et tricycliques du 1,4-dihydro-1,4-dioxo-naphtalène. L'invention concerne l'application thérapeutique de tous ces composés.

25

30

Il est décrit dans le brevet U.S. 3,084,165, par Schellhammer C.W., Petersen S., Domagk G. la synthèse de dérivés substitués en position 2 d'imidazo[4,5-g]-quinolines à partir de 6,7-diamino-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinolines et d'aldéhydes.

35

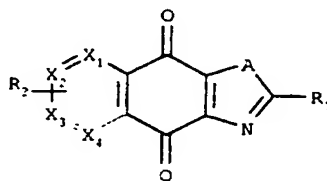
L'article Collect. Czech. Chem. Commun. 56(9), 1919-

1925 (1991) par Yanni A.S. décrit la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques des quinones à partir du chlorhydrate de la 6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline, notamment par réaction avec un amide, une thiourée, un semicarbazide ou un thiosemicarbazide.

Le document Ann. 624, 108-119 (1959) par Schellhammer C.W., Petersen S montre la préparation de dérivés tricycliques à partir de 6,7-dihalo-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinolines.

Enfin le brevet DE 1,137,022 de Schellhammer C.W., Koenig H.B., Petersen S., Domagk G. décrit la préparation de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-thiazolo[4,5-g]quinolines substituées en position 2 par un dérivé hétérocyclique.

Les dérivés tricycliques azotés et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique selon la présente invention répondent à la formule générale :



(I)

dans laquelle :

A est soit un atome de soufre, d'oxygène, ou un radical R_3N où R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_5 , un cycle aromatique substitué ou non, ou un cycle hétéroaromatique substitué ou non,

X_1, X_2, X_3, X_4 , sont indépendamment l'un de l'autre un atome de carbone ou un atome d'azote,

R_1 est un radical alkyle en C_1 à C_5 , un cycle aromatique substitué ou non, ou un cycle hétéroaromatique, ayant un ou plusieurs hétéroatomes, substitué ou non,

R_2 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_5 .

L'invention concerne également les produits nouveaux ci-après :

- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-1H-imidazo[4,5-g]quinoline ;
- 5 - la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-g]quinoline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoline ;
- 10 - la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoline ;
- la 2-(2,4-difluoro-phényl)-4,9-dihydro-4,9-dioxo-thiazolo[4,5-g]quinoline ;
- 15 - le sulfate de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-pyridyl)-thiazolo[4,5-g]quinoline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-furyl)-thiazolo[4,5-g]-quinoline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-g]-quinoline ;
- 20 - la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[5,4-g]quinoline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-f]-isoquinoline ;
- 25 - la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[5,4-f]isoquinoline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-f]isoquinoline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[4,5-g]-quinoxaline ;
- 30 - la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoxaline ;
- la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-furyl)-7-méthyl-thiazolo[4,5-g]isoquinoline.
- 35 L'invention concerne également les produits intermé-

diaires ci-après :

- la 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-
isoquinoline ;

5 - la 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-
isoquinoline.

L'invention se rapporte aussi à l'utilisation des
dérivés tricycliques azotés et de leurs sels acceptables
du point de vue pharmaceutique répondant à la formule gé-
nérale (I) ci-dessus pour l'obtention d'un médicament
10 destiné :

- au traitement de l'insuffisance veineuse fonction-
nelle et organique ;

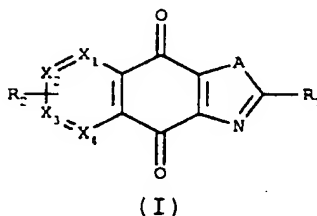
- au traitement des pathologies hémorroïdaires ;

- au traitement de la migraine ;

15 - au traitement des inflammations ostéoarticulaires
dermatologiques et cardiovasculaires ;

- au traitement des états de chocs constitués par
une chute importante de la pression artérielle plus par-
ticulièrement dans les états de chocs septiques.

20 De façon spécifique, les composés de la présente in-
vention répondent à la formule générale (I) illustrée ci-
après :

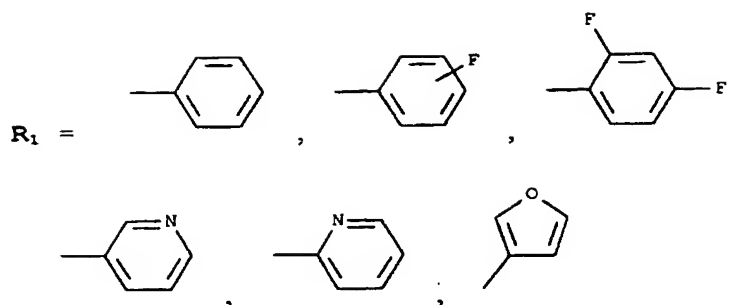


25

où :

A = -NH, S, O

X₁, X₂, X₃, X₄ = C ou N



5 $R_2 = H, CH_3$

La présente invention concerne également les sels des composés salifiables de formule (I). Ces sels comprennent les sels d'addition d'acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, ou nitrique et les sels d'addition d'acides organiques tels que l'acide acétique, propionique, oxalique, citrique, maléique, fumarique, succinique, tartrique.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs ci-après.

15 Les exemples indiqués par un chiffre correspondent à de nouveaux composés tandis que les exemples comprenant une lettre correspondent à des composés connus.

Dans tous les exemples, les analyses sont réalisées comme indiqué ci-après :

20 - Points de fusion : Ils ont été réalisés sur un appareil de type «Banc de Kofler» LEICA - REICHERT modèle WME.

25 - Chromatographies sur couche mince : Elles ont été obtenues sur des plaques de gel de silice avec indicateur de fluorescence UV₂₅₄ de 0,25 mm d'épaisseur de type MACHEREY-NAGEL (Référence 805 023). Les solvants d'élution sont indiqués pour chaque composé.

30 - Spectres de masse : Ils ont été effectués avec un spectromètre de type AEI MS-50. Le mode d'ionisation est indiqué pour chaque analyse.

- Spectres RMN : Les spectres de RMN du ^1H et du ^{13}C ont été réalisés soit sur un spectromètre de type JEOL respectivement à 270 MHz et à 68 MHz, soit sur un spectromètre de type BRUCKER respectivement à 400 MHz et à 100 MHz. Les solvants deutérés utilisés sont indiqués pour chaque analyse.

- Spectres Infra-Rouge : Ils ont été obtenus sur un spectromètre de type NICOLET 205 FT-IR. Ils sont effectués à 1% (m/m) en dispersion dans le KBr.

10 Exemple 1

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-1H-imidazo-[4,5-g]quinoline

A 1,0 g (5,29 mmoles) de 6,7-diamino-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline en suspension dans 15 ml d'eau, on ajoute à température ambiante 0,567 ml (5,29 mmoles) de 4-fluorobenzaldéhyde et 1,800 ml d'acide acétique glacial. La réaction est agitée 30 minutes à reflux et le précipité marron qui se forme est filtré sur verre fritté et purifié sur cake (support : silice ; éluant : dichlorométhane). Le solide obtenu est décoloré puis recristallisé dans 500 ml de méthanol pour fournir 0,8 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-1H-imidazo-[4,5-g]quinoline sous forme de cristaux bruns.

Rdt : 52 %

25 F : > 260°C

Rf : 0.50 (CH_2Cl_2 /Méthanol, 90/10)

SM (I.E.) : m/z 293 (M^+ .)

RMN du ^1H (DMSO d_6) : δ (ppm)

14.48 (1s, 1H, NH)

30 8.97 (m, 1H, H-7)

8.43 (d, 1H, H-5, $J_{\text{H}5-\text{H}6}=7.94\text{Hz}$)

8.27 (m, 2H, H-2', H-6')

7.81 (m, 1H, H-6)

7.39 (m, 2H, H-3', H-5')

35 RMN du ^{13}C (DMSO d_6) : δ (ppm)

176.47 (1C, C=O)
160.45 (1C, Cquat)
153.25 (1C, C-7)
152.58 (1C, Cquat)
5 148.93 (1C, Cquat)
140.33 (1C, Cquat)
134.24 (1C, C-5)
130.07 (1C, Cquat)
129.23 (2C, C-3', C-5')
10 127.43 (1C, C-6)
116.23 (1C, Cquat)
116.23 et 115.90 (2C, C-2', C-6')
IR (KBr) : μ (cm^{-1})
3225 (NH) ; 1663, 1644 (C=O)

15 Exemple 24,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-g]quinoline

A 900 mg (4,77 mmoles) de 6,7-diamino-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline en suspension dans 15 ml d'eau, on
20 ajoute à température ambiante 0,450 ml (4,77 mmoles) de 3-pyridinecarboxaldéhyde et 1,80 ml d'acide acétique glacial. La réaction est agitée 45 minutes à reflux et le précipité marron qui se forme est filtré sur verre fritté, lavé à l'eau glacée et purifié sur cake (support :
25 silice ; éluant : dichlorométhane/méthanol, 98/2 à 95/5). Le solide obtenu est décoloré puis recristallisé dans un mélange dichlorométhane/méthanol, 98/2 pour fournir 700 mg de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-g]quinoline sous forme de cristaux roux.

30 Rdt : 53 %
F : > 260°C
Rf : 0.50 (CH_2Cl_2 /Méthanol, 90/10)
SM (I.E.) : m/z 276 (M+.)
RMN du ^1H ($\text{DMSO } d_6$) : δ (ppm)
35 14.50 (1s, 1H, NH)

- 9.36 (s, 1H, H-2')
 8.97 (d, 1H, H-7, $J_{H6-H7}=4.57\text{Hz}$)
 8.68 (d, 1H, H-5, $J_{H5-H6}=4.88\text{Hz}$)
 8.53 (d, 1H, H-6', $J_{H5'-H6'}=8.24\text{Hz}$)
 5 8.45 (d, 1H, H-4', $J_{H4'-H5'}=7.93\text{Hz}$)
 7.82 (m, 1H, H-6)
 7.57 (m, 1H, H-5')

RMN du ^{13}C (DMSO d_6) : δ (ppm)

- 176.55 (1C, C=O)
 10 174.45 (1C, C=O)
 153.31 (1C, C-7)
 151.32 (1C, Cquat)
 150.83 (1C, C-2')
 148.80 (1C, Cquat)
 15 147.71 (1C, C-6')
 134.32 (1C, C-5)
 134.54 (1C, C-4')
 130.14 (1C, Cquat)
 127.49 (1C, C-6)
 20 125.54 (1C, C quat)
 124.01 (1C, C-5')

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3104 (NH) ; 1660, 1646 (C=O)

Exemple 3

- 25 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-
thiazolo[4,5-g]quinoline

- A 0,80 g (3,84 mmoles) de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline, on ajoute à température ambiante 5,53 g (23,02 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 9,6 ml d'eau. Après 5 minutes, on
 30 ajoute au milieu réactionnel devenu bleu 405 μl (3,84 mmoles) de 2-fluorobenzaldéhyde et 880 μl d'acide acétique glacial. La réaction est agitée pendant 10 minutes à
 80°C et le précipité noir qui se forme est filtré sur
 35 verre fritté puis lavé à l'éthanol. Le solide brun ainsi

obtenu est repris dans 400 ml de chloroforme et lavé avec 400 ml d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur du chlorure de calcium et évaporée à sec. Le produit jaune obtenu est purifié sur cake (support : silice ;
5 éluant : dichlorométhane/ isopropanol, 99/1) pour fournir 0,30 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoline sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 25 %

F : > 260°C

10 Rf : 0.60 (CH₂Cl₂/Méthanol, 97/3)

SM (I.E.) : m/z 310 (M+.)

RMN du ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

9.04 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7}=9.55Hz)

8.63 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6}=9.54Hz)

15 8.52 (m, 1H, H-6')

7.76 (m, 1H, H-6)

7.52 (m, 1H, H-4')

7.25 (m, 2H, H-3', H-5')

RMN du ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

20 176.60, 176.18 (2C, C=O)

162.94 (1C, C-2')

158.44 (1C, C-2)

154.06 (1C, C-7)

148.34 (1C, Cquat)

25 135.34 (1C, C-5)

133.58 (2C, C-6, Cquat)

129.52 (2C, Cquat, C-6')

127.44 (1C, C-4')

124.58 (2C, C-5', Cquat)

30 115.77, 115.68 (2C, C-1' C-3')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

3045 (CH) ; 1682, 1671 (C=O)

Exemple 4

35 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(3-fluorophényl)-
thiazolo[4,5-g]quinoline

- A 1,80 g (8,60 mmoles) de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline, on ajoute à température ambiante 12,44 g (51,70 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 22 ml d'eau. Après 2 heures à 40°C, on ajoute 4,14 g (17,23 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté au milieu réactionnel. Celui-ci devient alors bleu et on ajoute 0,911 ml (8,60 mmoles) de 3-fluorobenzaldéhyde et 1,960 ml d'acide acétique. La réaction est maintenue 1 heure 30 minutes à 80°C et le précipité brun qui se forme est filtré sur verre fritté puis lavé avec 150 ml d'éthanol. Le solide brun ainsi obtenu est repris dans 500 ml de chloroforme et lavé avec 500 ml d'eau. La phase organique est séchée sur du chlorure de calcium et évaporée à sec. La poudre ainsi obtenue est purifiée sur cake (support : silice ; éluant : dichlorométhane/ isopropanol, 99/1) pour fournir 0,80 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]-quinoline sous forme de cristaux jaunes.
- Rdt : 30 %
- F : > 260°C
- Rf : 0.43 (CH₂Cl₂/Acétate d'éthyle, 80/20)
- SM (I.E.) : m/z 310 (M+.)
- RMN du ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)
- 9.11 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7}=4.58Hz)
- 8.70 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6}=7.93Hz)
- 7.91 (m, 2H, H-2', H-6')
- 7.78 (m, 1H, H-5')
- 7.53 (m, 1H, H-6)
- 7.31 (m, 1H, H-4')
- RMN du ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)
- 176,55 (2C, C=O)
- 164.50 (1C, C-3')
- 161.20 (1C, Cquat)
- 154.28 (1C, C-7)
- 148.80 (1C, Cquat)

141.75 (1C, C quat)
135.71 (1C, C-5)
131.50 (1C, C-6)
129.40 (1C, Cquat)
5 127.05 (1C, C-5')
123.50 (1C, C-6')
129.40 (2C, Cquat)
114.55 (2C, C-2', C-4')

IR (KBr) : μ (cm^{-1})
10 1671 (C=O)

Exemple 5

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-
thiazolo[4,5-g]quinoline

A 0,80 g (3,84 mmoles) de 6-amino-7-chloro-5,8-
15 dihydro-5,8-dioxo-quinoline, on ajoute à température am-
biente 5,53 g (23,02 mmoles) de sulfure de sodium nonahy-
draté en solution dans 9,6 ml d'eau. Après 5 minutes, on
ajoute au milieu réactionnel devenu bleu 411 μl (3,84
20 mmoles) de 4-fluorobenzaldéhyde et 880 μl d'acide acéti-
que glacial. La réaction est maintenue 10 minutes à 80°C
et le précipité brun qui se forme est filtré sur verre
fritté puis lavé à l'éthanol. Le solide brun ainsi obtenu
est repris dans 600 ml de chloroforme et lavé avec 700 ml
25 d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur du chlo-
rure de calcium et évaporée à sec. Le produit jaune obte-
nu est purifié sur cake (support : silice ; éluant : di-
chlorométhane/isopropanol, 99/1) pour fournir 0,27 g de
4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]-
quinoline sous forme de cristaux jaunes.

30 Rdt : 23 %
F : > 260°C
Rf : 0.60 (CH_2Cl_2 /Méthanol, 97/3)
SM (I.E.) : m/z 310 (M^{+} .)
RMN du ^1H (DMSO d_6) : δ (ppm)
35 9.09 (m, 1H, H-7)

8.54 (d, 1H, H-5, $J_{H5-H6}=8.43\text{Hz}$)

8.31 (m, 2H, H-2', H-6')

7.95 (m, 1H, H-6)

7.46 (m, 2H, H-3', H-5')

5 IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3052 (CH) ; 1678, 1667 (C=O)

Exemple 6

2-(2,4-Difluorophényl)-4,9-dihydro-4,9-dioxo-
thiazolo[4,5-g]quinoline

10 A 1,220 g (5,80 mmoles) de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline, on ajoute à température ambiante 4,220 g (17,50 mmoles) de sulfure de sodium nona-
hydraté en solution dans 21,6 ml d'eau. Après 10 minutes, on ajoute au milieu réactionnel devenu bleu 0,64 ml (5,85
15 mmoles) de 2,4-difluorobenzaldéhyde et 1,33 ml d'acide acétique glacial. La réaction est maintenue 4 heures à 80°C et le précipité noir qui se forme est filtré sur verre fritté puis lavé à l'éthanol. Le solide brun ainsi
obtenu est repris par 250 ml de chloroforme et lavé avec
20 150 ml d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur du chlorure de calcium et évaporée à sec. Le produit jaune obtenu est purifié sur cake (support : silice ; éluant : dichlorométhane/isopropanol, 99,5/0,5) pour
fournir 0,821 g de 2-(2,4-difluorophényl)-4,9-dihydro-
25 4,9-dioxo-thiazolo[4,5-g]quinoline sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 43 %

F : > 260°C

Rf : 0.46 (CH_2Cl_2 / Méthanol, 99/1)

30 SM (I.E.) : m/z 328 (M^+ .)

RMN du ^1H (CDCl_3) : δ (ppm)

9.11 (d, 1H, H-7, $J_{H6-H7}=4.58\text{Hz}$)

8.67 (m, 2H, H-5, H-6')

7.79 (m, 1H, H-6)

35 7.09 (m, 2H, H-3', H-5')

RMN du ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

177.02, 176.57 (2C, C=O)

167.10 (1C, C-2')

154.74 (1C, C-7)

5 148.89 (1C, Cquat)

135.71 (1C, C-5)

131.54 (2C, Cquat)

129.85 (1C, C-6')

127.94 (1C, C-6)

10 113.21 (1C, Cquat)

113.17 (1C, C-5')

105.25 (1C, Cquat)

104.88 (1C, C-3')

104.51 (1C, Cquat)

15 IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3071 (CH) ; 1683, 1670 (C=O)

Exemple 7

Sulfate de 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-pyridyl)-
thiazolo[4,5-g]quinoline

20 A 200 mg (0,68 mmoles) de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-pyridyl)-thiazolo[4,5-g]quinoline en solution dans 200 ml de chloroforme, on ajoute à 0°C 56 μl (0,68 mmoles) d'acide sulfurique. Après 30 minutes sous agitation à température ambiante le précipité orange qui se forme est
25 filtré sur verre fritté, lavé à l'éther puis au pentane pour fournir 266 mg de sulfate de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-pyridyl)-thiazolo[4,5-g]quinoline, sous forme de cristaux orange.

Rdt : 100 %

30 F : > 260°C

Rf : 0.48 (CH_2Cl_2 /Méthanol, 98/2)

RMN du ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm)

9.05 (d, 1H, H-7, $J_{\text{H}6-\text{H}7}=4.58\text{Hz}$)

8.76 (d, 1H, H-6', $J_{\text{H}5'-\text{H}6'}=4.96\text{Hz}$)

35 8.56 (d, 1H, H-5, $J_{\text{H}5-\text{H}6}=7.94\text{Hz}$)

8.33 (d, 1H, H-3', $J_{H3'-H4'}=8.93\text{Hz}$)

8.10 (m, 1H, H-4')

7.93 (m, 1H, H-6)

7.68 (m, 1H, H-5')

5 4.02 (ls, 1H, NH+)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3392 (NH+) ; 1687, 1674 (C=O)

Exemple 8

10 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(3-furyl)-thiazolo[4,5-g]quinoline

A 2,00 g (9,6 mmoles) de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline, on ajoute à température ambiante 13,85 g (57,4 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 36 ml d'eau. Après chauffage à 15 40°C, lorsque la couleur de la solution passe du rouge au bleue, on ajoute 0,923 g (9,6 mmoles) de 3-furaldéhyde puis 2,74 ml d'acide acétique glacial. Après une heure d'agitation, il se forme un léger précipité marron. On ajoute alors 100 ml de carbonate de sodium (5%) pour tout 20 faire précipiter. Le précipité est filtré, lavé avec de l'eau, séché et purifié sur colonne flash (support : silice ; dépôt sec ; éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle, 97,5/2,5). Les cristaux jaunes obtenus après évaporation des solvants sous pression réduite sont re- 25 cristallisés après décoloration au noir animal dans du méthanol pour fournir 0,308 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-furyl)-thiazolo[4,5-g]quinoline sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 11 %

30 Rf : 0.43 (CH_2Cl_2 /Acétate d'éthyle, 75/25)

SM (I.E.) : m/z 282 (M^+ .)

RMN du ^1H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

9.06 (dd, 1H, H-7, $J_{H6-H7}=4.58\text{Hz}$, $J_{H5-H7}=1.83\text{Hz}$)

8.61 (dd, 1H, H-5, $J_{H5-H6}=7.93\text{ Hz}$, $J_{H5-H7}=1.83\text{Hz}$)

35 8.30 (s, 1H, H-2')

7.75 (dd, 1H, H-6, $J_{H5-H6}=7.93\text{Hz}$, $J_{H6-H7}=4.58\text{Hz}$)

7.61 (m, 1H, H-5')

7.00 (m, 1H, H-4')

RMN du ^{13}C (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

5 187.42 (1C, C=O)

186.27 (1C, C=O)

170.73 (1C, Cquat)

168.56 (1C, Cquat)

154.81 (1C, C-7)

10 145.48 (1C, C-2')

144.53 (1C, C-5')

139.54 (1C, Cquat)

135.88 (1C, C-5)

128.29 (1C, C-6)

15 121.25 (1C, Cquat)

117.77 (1C, Cquat)

109.41 (1C, C-4')

102.29 (1C, Cquat)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

20 1683, 1655 (C=O)

Exemple 9

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-g]-quinoline

25 A 0,50 g (2,4 mmoles) de 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline, on ajoute à température ambiante 3,45 g (14,4 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 6 ml d'eau. Après 5 minutes d'agitation à 40°C, on ajoute au milieu réactionnel devenu bleu 243 μl (2,4 mmoles) de benzaldéhyde et 550 μl

30 d'acide acétique glacial. Après 5 minutes à 40°C, le milieu réactionnel est dilué avec 1000 ml de chloroforme. La phase organique est extraite, lavée 3 fois avec 400 ml d'eau, séchée sur du chlorure de calcium et évaporée sous pression réduite. La poudre ainsi obtenue est purifiée

35 sur cake (support : silice ; éluant : dichloromé-

thane/méthanol, 99/1) pour fournir 0,25 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-g]quinoline sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 36 %

5 F : > 260°C

Rf : 0.53 (CH₂Cl₂/Méthanol, 98/2)

SM (I.E.) : m/z 292 (M+.)

RMN du ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

8.90 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7}=4.26Hz)

10 8.33 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8}=7.63Hz)

7.94 (d, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'}=J_{H5'-H6'}=7.01Hz)

7.52 (m, 1H, H-7)

7.31 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

RMN du ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

15 154.45 (1C, C-6)

134.41 (1C, C-8)

132.27 (1C, C-7)

128.87 (2C, C-3', C-5')

127.45 (2C, C-2', C-6')

20 127.09 (1C, C-4')

123.55 (1C, Cquat)

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1687, 1654 (C=O)

Exemple 10

25 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo-
[5,4-g]quinoline

30 A 0,300 g (1,43 mmoles) de 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoline, on ajoute à température ambiante 2,073 g (8,63 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 6 ml d'eau. Après 5 minutes d'agitation à 40°C, on ajoute au milieu réactionnel devenu bleu 151 μl (1,41 mmoles) de 2-fluorobenzaldéhyde et 330 μl d'acide acétique glacial. Après 10 minutes à 55°C, le milieu réactionnel est dilué avec 1000 ml de chloro-
35 forme. La phase organique est lavée 3 fois avec 200 ml

d'eau, séchée sur du chlorure de calcium et évaporée sous pression réduite. La poudre ainsi obtenue est purifiée sur cake (support : silice ; éluant : dichlorométhane/éthanol, 95/5) pour fournir 0,400 g de 4,9-dihydro-
5 4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[5,4-g]quinoline sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 90 %

F : > 260°C

Rf : 0.56 (CH₂Cl₂/Méthanol, 98/2)

10 SM (I.E.) : m/z 310 (M+.)

RMN du ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

9.14 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7}=4.88Hz)

8.61 (m, 2H, H-8, H-6')

7.75 (m, 1H, H-7)

15 7.57 (m, 1H, H-4')

7.34 (m, 2H, H-3', H-5')

RMN du ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

177.88 (1C, C=O)

158.94 (1C, C-2)

20 154.97 (1C, C-6)

134.94 (1C, C-8)

133.93 (1C, C-7)

130.18 (1C, C-6')

127.61 (1C, C-4')

25 125.15 (1C, C-5')

116.50 (1C, C-3')

116.19 (1C, C-1')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1693, 1659 (C=O)

30 Exemple 11

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-f]-
isoquinoline

Synthèse de l'intermédiaire :

7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline

35 A 8,20 g (0,036 mmole) de 6,7-dichloro-5,8-dihydro-

5,8-dioxo-isoquinoline en suspension dans 350 ml d'acide acétique, on ajoute 3,74 g (0,057 mmole) de nitrure de sodium en solution dans 16 ml d'eau. Le milieu réactionnel est agité à 100°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on introduit 300 ml d'éther. Il y a apparition d'un précipité qui est filtré. Ce précipité est purifié sur une colonne flash (support : silice ; dépôt solide ; éluant : acétate d'éthyle, 100%) pour fournir 5,34 g de 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline.

Rdt : 72 %

RMN du ^1H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)

9.32 (s, 1H, H-1)

9.25 (s, 2H, NH_2)

9.00 (d, 1H, H-3, $J_{\text{H}3-\text{H}4}=4.89\text{Hz}$)

7.82 (d, 1H, H-4, $J_{\text{H}3-\text{H}4}=4.88\text{Hz}$)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3354 (NH_2) ; 1610, 1588 (C=O)

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-f]-isoquinoline (Exemple 11)

A 1,20 g (5,7 mmole) de 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline, on ajoute en une seule fois 8,31 g (34,6 mmole) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 42,4 ml d'eau distillée. Après une heure d'agitation à température ambiante, on ajoute au milieu réactionnel devenu rouge 0,59 ml (5,8 mmole) de benzaldéhyde puis goutte à goutte 1,31 ml d'acide acétique glacial. Après deux heures sous agitation, on extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur du chlorure de calcium, filtrée et évaporée à sec. Le produit est ensuite purifié sur colonne flash (support : silice ; dépôt liquide ; dichlorométhane/acétate d'éthyle, 80/20). On obtient ainsi après décoloration au noir animal et recristallisation dans le méthanol 0,50 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-f]isoquinoline, sous forme de cristaux jau-

nes.

Rdt : 30 %

Pf : 238°C

Rf : 0.56 (CH₂Cl₂/Acétate d'éthyle, 80/20)

5 SM (I.E.) : m/z 292 (M+.)

RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

9.51 (s, 1H, H-5)

9.12 (d, 1H, H-7, J_{H7-H8}=4.58Hz)

8.16 (dd, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'}= J_{H5'-H6'}=7.63Hz, J_{H2'-H4'}=
10 J_{H4'-H6'}=1.83Hz)

8.00 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8}=4.58Hz)

7.60 (m, 2H, H-3', H-5')

7.55 (m, 1H, H-4')

RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

15 177.68 (2C, C=O)

165.33 (1C, Cquat)

156.19 (1C, C-7)

149.73 (1C, C-5)

138.66 (1C, Cquat)

20 133.06 (1C, C-4')

132.27 (1C, Cquat)

129.41 (2C, C-3', C-5')

128.07 (2C, C-2', C-6')

118.97 (1C, C-8)

25 IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1684, 1659 (C=O)

Exemple 12

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo-
[5,4-f]isoquinoline

30 A 1,13 g (5,4 mmoles) de 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline, on ajoute à température ambiante 7,80 g (32,5 mmoles) de sulfure de sodium nona-hydraté en solution dans 6 ml d'eau. Après 4 heures d'agitation à 45°C, on ajoute au milieu réactionnel deve-
35 nu bleu 572 μl (5,4 mmoles) de 2-fluorobenzaldéhyde et

1250 ml d'acide acétique glacial. Après 5 minutes à 45°C, on laisse revenir à température ambiante puis le contenu du tricol est versé dans 1000 ml de chloroforme. La phase organique est lavée 3 fois avec 400 ml d'eau, séchée sur du chlorure de calcium et évaporée sous pression réduite. La poudre ainsi obtenue est purifiée sur cake (support : silice ; éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle, 95/5) pour fournir 0,40 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[5,4-f]isoquinoline sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 24 %

F : > 260°C

RF : 0.50 (CH₂Cl₂/Acétate d'éthyle, 80/20)

SM (I.E.) : m/z 310 (M+.)

RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

9.52 (s, 1H, H-5)

9.12 (d, 1H, H-7, J_{H7-H8}=4.88Hz)

8.53 (m, 1H, H-6')

8.01 (d, 1H, H-8, J_{H7-H8}=5.19Hz)

7.60 (m, 1H, H-4')

7.37 (m, 2H, H-3', H-5')

RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

156.31 (1C, C-7)

153.83 (1C, Cquat)

149.85 (1C, C-5)

138.84 (1C, Cquat)

134.60 (1C, C-6')

130.14 (1C, C-4')

125.67 (2C, C-5', Cquat)

119.06 (1C, C-8)

116.98 (1C, C-3')

116.67 (1C, C-1')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1673 (C=O)

Exemple 134,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-
thiazolo[4,5-f]isoquinoline

Synthèse de l'intermédiaire :

5 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline

Dans une suspension de 17,00 g (0,075 mole) de 6,7-dichloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline dans 500 ml de chloroforme, on fait passer un courant d'ammoniac pendant 25 minutes. Le milieu réactionnel, qui s'échauffe de 26°C à 50°C se colore en rouge foncé et il y a apparition d'un précipité. L'excès de solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu solide obtenu qui contient un mélange de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline et de 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline est lavé à l'eau, filtré, séché puis purifié sur colonne moyenne pression (support : silice ; éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle, 80/20) pour fournir 0,203 g de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline.

20 Rdt : 1.3 %

RMN du ^1H (CD_2Cl_2) : δ (ppm)9.37 (s, 2H, NH_2)

9.35 (s, 1H, H-1)

9.02 (d, 1H, H-3)

25 7.87 (d, 1H, H-4)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})3409 (NH_2) ; 1632, 1614 (C=O)4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo-
[4,5-f]isoquinoline (Exemple 13)

30 A 0,150 g (0,72 mmole) de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline, on ajoute à température ambiante 1,040 g (4,3 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 2,7 ml d'eau. Après 2 heures d'agitation à 50°C, on ajoute au milieu réactionnel devenu bleu 6 μl (0,72 mmoles) de 2-fluorobenzaldéhyde et 164

5 μ l d'acide acétique glacial. Après 20 minutes, le précipité est filtré, lavé 3 fois avec 10 ml d'eau, séché puis purifié sur colonne flash (support : silice ; éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle, 80/20) pour fournir 0,075 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-f]isoquinoline sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 34 %

F : > 260°C

10 Rf : 0.61 (CH₂Cl₂/Acétate d'éthyle, 80/20)

SM (I.E.) : m/z 310 (M+.)

RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

9.44 (s, 1H, H-8)

9.14 (d, 1H, H-6, J_{H5-H6}=4.88Hz)

15 8.51 (m, 1H, H-6')

8.08 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6}=5.19Hz)

7.60 (m, 1H, H-4')

7.37 (m, 2H, H-3', H-5')

RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

20 178.47, 177.39 (2C, C=O)

163.12 (1C, Cquat)

159.30 (1C, Cquat)

156.67 (1C, C-6)

153.74 (1C, Cquat)

25 149.00 (1C, C-8)

138.50 (1C, Cquat)

134.53 (2C, C-6', Cquat)

130.06 (1C, C-4')

126.22 (2C, C-5', Cquat)

30 119.87 (1C, C-5)

117.00 (1C, C-3')

116.69 (1C, C-1')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1687, 1658 (C=O)

35

Exemple 144,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[4,5-g]-
quinoxaline

Synthèse de l'intermédiaire :

5 6-amino-7-bromo-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoxaline

A une solution de 4,0 g (12,5 moles) de 6,7-dibromo-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoxaline dans 160 ml d'acide acétique, on ajoute 1,3 g (20,0 moles) de nitrure de sodium en solution dans 8,2 ml d'eau. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures et passe du rouge foncé au noir. Après complet refroidissement, on introduit 300 ml d'éther. Le précipité ainsi formé est filtré et séché pour fournir 3,2 g de 6-amino-7-bromo-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoxaline sous forme de cristaux marron-rouges.

Rdt : 100%

SM (I.E.) : m/z 254 (M+.)

RMN du ¹H (DMSO d₆) : δ (ppm)

8.97, 8.95 (m, 2H, H-2, H-3)

20 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[4,5-g]-
quinoxaline (Exemple 14)

A 1,14 g (4,48 mmoles) de 6-amino-7-bromo-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoxaline on ajoute à température ambiante 7,54 g (31,41 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 12 ml d'eau. Après une heure de reflux on ajoute successivement 0,454 ml (4,48 mmoles) de benzaldéhyde et 1,250 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel devenu noir est maintenu à reflux pendant une heure. Après complet refroidissement, on extrait avec 300 ml de chloroforme. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau, séchée sur du chlorure de calcium et évaporée à sec. La poudre orange obtenue est purifiée sur cake (support : silice ; éluant : dichlorométhane/méthanol, 100/0 à 99/1) pour fournir après décoloration et recristallisation dans du dichlorométhane 0,50 g de 4,9-

dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[4,5-g]quinoxaline
sous forme de cristaux jaunes.

Rdt : 38 %

F : > 260°C

5 Rf : 0.55 (CH₂Cl₂/Méthanol, 97/3)

SM (I.E.) : m/z 293 (M+.)

RMN du ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

9.09, 9.12 (2d, 2H, H-6, H-7, J_{H6-H7}=2.14Hz)

8.19 (d, 2H, H-2', H-6')

10 7.58 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

RMN du ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

178.55, 179.30 (2C, C=O)

148.82, 148.40 (2C, C-6, C-7)

145.07 (1C, Cquat)

15 133.06 (1C, C-4')

131.59 (1C, Cquat)

129.46 (2C, C-2', C-6')

128.02 (2C, C-3', C-5')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

20 1698, 1678 (C=O)

Exemple 15

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo- [4,5-g]quinoxaline

25 A 1,50 g (5,9 mmoles) de 6-amino-7-bromo-5,8-dihydro-5,8-dioxo-quinoxaline, on ajoute à température ambiante 7,54 g (35,0 mmoles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 16,5 ml d'eau. Après une heure de reflux, on ajoute successivement 0,632 ml (5,9 mmoles) de 2-fluorobenzaldéhyde et 1,650 ml d'acide acétique. Le
30 mélange réactionnel devenu noir est maintenu à reflux pendant une heure puis après complet refroidissement, on extrait avec 300 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec. La poudre orange obtenue est
35 purifiée sur cake (support : silice ; éluant : dichloro-

méthane/méthanol, 100/0 à 99/1) pour fournir après décoloration et recristallisation dans du dichlorométhane 0,70 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoxaline sous forme de cristaux jaunes.

5 Rdt : 38 %

F : > 255°C

Rf : 0.60 (CH₂Cl₂/Méthanol, 97/3)

SM (I.E.) : m/z 311 (M+.)

RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

10 9.06 et 9.04 (2d, 2H, H-6, H-7, J_{H6-H7}=2.14Hz)

8.52 (m, 1H, H-6')

7.99 (m, 1H, H-5')

7.59 (m, 1H, H-4')

7.30 (m, 1H, H-3')

15 RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)

149.17, 148.82 (2C, C-6, C-7)

134.71 (1C, Cquat)

134.58 (1C, Cquat)

130.10 (1C, C-6')

20 125.65 (1C, C-4')

125.59 (1C, C-5')

116.94, 116.63 (2C, C-1', C-3')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1698, 1679 (C=O)

25 Exemple 16

4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-furyl)-7-méthyl-thiazolo-
[4,5-g]quinoline

A 1,50 g (6,75 mmôles) de 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-2-méthyl-quinoline sous forme solide, 30 on ajoute 9,73 g (40,50 mmôles) de sulfure de sodium nonahydraté en solution dans 25,2 ml d'eau. On laisse sous agitation pendant 6 heures à température ambiante jusqu'à apparition d'une coloration bleue. On additionne 584 ml (6,75 mmôles) de 2-furaldéhyde puis 1,93 ml (33,7 mmôles) 35 d'acide acétique glacial. Le produit organique est ex-

- 5 trait par 5 fois 500 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. On obtient 0,70 g de produit solide marron clair qui est purifié sur colonne flash (support : silice ;
10 éluant : dichlorométhane/ isopropanol, 100/0 à 99,75/0,25) pour fournir, après décoloration, 0,31 g de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-furyl)-7-méthyl-thiazolo[4,5-g]-quinoline sous forme de cristaux jaune-orangé.
- 10 Rdt : 16.3 %
F : > 260°C
Rf : 0.50 (CH₂Cl₂/Méthanol, 99/1)
SM (I.E.) : m/z 296 (M+.)
RMN du ¹H (CD₂Cl₂) : δ (ppm)
15 8.46 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6}=7.94Hz)
7.71 (d, 1H, H-5')
7.60 (d, 1H, H-6, J_{H5-H6}=8.24Hz)
7.43 (d, 1H, H-3')
6.69 (m, 1H, H-4')
20 2.77 (s, 3H, CH₃)
RMN du ¹³C (CD₂Cl₂) : δ (ppm)
181.0 (1C, C=O)
146.7 (1C, C-5')
135.9 (1C, C-5)
25 128.1 (1C, C-6)
114.2 (1C, C-3')
113.7 (1C, C-4')
25.3 (CH₃)
IR (KBr) : μ (cm⁻¹)
30 1723, 1685 (C=O)

Exemple a

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-1H-imidazo[4,5-g]-quinoline

Référence : C.A. 59 P13957a

35 Rdt : 71 %

F : > 260°C

Rf : 0.50 (CH₂Cl₂/Méthanol, 90/10)

SM (I.E.) : m/z 275 (M+.)

RMN du ¹H (DMSO d₆) : δ (ppm)

- 5 14.48 (ls, 1H, NH)
9.99 (m, 1H, H-7)
8.45 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6}=7.33Hz)
8.24 (m, 2H, H-2', H-6')
7.83 (m, 1H, H-6)

- 10 7.61 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

RMN du ¹³C (DMSO d₆) : δ (ppm)

- 153.26 (1C, C-7)
148.50 (1C, Cquat)
134.25 (1C, C-5)
15 130.08 (1C, Cquat)
129.25 (2C, C-3', C-5')
127.45 (1C, C-6)
125.43 (1C, C-4')
116.24, 115.92 (2C, C-2', C-6')

- 20 IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

3232 (NH) ; 1669, 1650 (C=O)

Exemple b

4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-oxazolo[4,5-g]-
quinoline

- 25 Référence : C.A. 115 256051q

Rdt : 61 %

F : > 260°C

Rf : 0.45 (CH₂Cl₂/Méthanol, 95/5)

SM (I.E.) : m/z 276 (MH+.)

- 30 RMN du ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

8.80 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7}=4.00Hz)
8.44 (d, 1H, H-5, J_{H5-H6}=8.18Hz)
8.13 (d, 2H, H-2', H-6', J_{H2'-H3'}=J_{H5'-H6'}=7.63Hz)
7.56 (m, 1H, H-6)

- 35 7.35 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

RMN du ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)
176.40, 170.68 (2C, C-4, C-9)

154.15 (1C, C-7)
147.65 (1C, Cquat)

5 134.93 (1C, C-5)
132.90 (1C, C-6)
129.07 (1C, Cquat)
128.81 (2C, C-3', C-5')

127.95 (2C, C-2', C-6')
10 127.28 (1C, C-4')
124.38 (1C, Cquat)

IR (KBr) : μ (cm^{-1})
1665, 1623 (C=O)

Exemple c

15 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[4,5-g]-quinoline

Référence : C.A. 54 500g

Rdt : 36 %

F : > 260°C

20 Rf : 0.55 (CH_2Cl_2 /Méthanol, 98/2)

SM (I.E.) : m/z 292 (M^+)

RMN du ^1H (CDCl_3) : δ (ppm)

9.09 (d, 1H, H-7, $J_{\text{H}6-\text{H}7}=4.88\text{Hz}$)

8.65 (d, 1H, H-5, $J_{\text{H}5-\text{H}6}=8.43\text{Hz}$)

25 8.17 (d, 2H, H-2', H-6')

7.75 (m, 1H, H-6)

7.61 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')

RMN du ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

176.55 (2C, C=O)

30 154.48 (1C, C-7)

148.80 (1C, Cquat)

135.81 (1C, C-5)

132.71 (1C, C-6)

131.79, 129.81 (2C, C quat)

35 129.36 (2C, C-3', C-5')

127.87 (3C, C-2', C-4', C-6')

IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3051 (NH) ; 1665 (C=O)

Exemple d

5 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(2-pyridyl)-thiazolo[4,5-g]-quinoline

Référence : C.A. 55 19008b

Rdt : 27 %

F : > 260°C

10 Rf : 0.52 (CH_2Cl_2 /Méthanol, 97/3)

SM (I.E.) : m/z 293 (M^+ .)

RMN du ^1H (CDCl_3) : δ (ppm)

9.04 (d, 1H, H-7, $J_{\text{H6-H7}}=4.88\text{Hz}$)

8.63 (m, 2H, H-5, H-6')

15 8.40 (d, 1H, H-3', $J_{\text{H3'-H4'}}=7.93\text{Hz}$)

7.81 (m, 1H, H-4')

7.70 (m, 1H, H-6)

7.42 (m, 1H, H-5')

RMN du ^{13}C (CDCl_3) : δ (ppm)

20 154.06 (1C, C-7)

149.47 (1C, C-6')

148.39 (1C, C-2')

143.80, 142.33 (2C, Cquat)

136.33 (1C, C-4')

25 135.30 (1C, C-5)

134.10, 132.30 (2C, Cquat)

126.29 (1C, C-6)

127.40 (1C, C-3')

120.25 (1C, C-5')

30 IR (KBr) : μ (cm^{-1})

3059 (CH) ; 1665 (C=O)

Exemple e

35 4,9-Dihydro-4,9-dioxo-2-(3-pyridyl)-thiazolo[4,5-g]-quinoline

Référence : C.A. 58 P5695e

Rdt : 39 %

F : > 260°C

Rf : 0.43 (CH₂Cl₂/Méthanol, 95/5)

SM (I.E.) : m/z 293 (M+.)

5 RMN du ¹H (CDCl₃) : δ (ppm)

9.36 (s, 1H, H-2')

9.12 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7}=3.06Hz)

8.82 (d, 1H, H-6', J_{H5'-H6'}=3.96Hz)

8.72 (m, 1H, H-5)

10 8.48 (d, 1H, H-4', J_{H4'-H5'}=7.93Hz)

7.79 (m, 1H, H-6)

7.51 (m, 1H, H-5')

RMN du ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm)

177.55, 178.43 (2C, C=O)

15 172.50 (1C, Cquat)

154.68 (1C, C-7)

153.15, 148.70 (2C, C-2', C-6')

135.91 (1C, C-5)

134.93 (1C, C-4')

20 129.81 (1C, Cquat)

128.07 (1C, C-6)

124.08 (1C, C-5')

IR (KBr) : μ (cm⁻¹)

1671 (C=O)

25 Propriétés pharmacologiques :

L'étude des composés de la présente invention et de leurs sels éventuels a démontré qu'ils possèdent diverses propriétés pharmacologiques. Ainsi, ils sont sélectivement veinotoniques, n'affectant le système artériel qu'à des concentrations largement supérieures à celles actives sur les veines, excepté certaines artères, en particulier cérébrales. Les composés ne montrent aucune affinité soit une très faible affinité pour les récepteurs pharmacologiques membranaires connus. Par ailleurs, ils augmentent la résistance capillaire, diminuent l'hyperperméabilité

30

35

vasculaire induite par certains agents inflammatoires.

Ces propriétés sont mises en évidence chez les mammifères tels que les hamsters, rats, cobayes et lapins, dans des conditions *in vitro* (vaisseaux ou réseaux vasculaires isolés) et *in vivo*.

Pour les études *in vitro*, les composés sont solubilisés en solution aqueuse pure ou contenant du DMSO (diméthylsulfoxyde).

Pour les études *in vivo*, ils sont administrés par voie intraveineuse ou intrapéritonéale sous forme de solution aqueuse contenant ou non du DMSO, ou par voie orale en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 1%, administrés à l'aide d'une sonde de gavage sous un volume de 10 ml/kg.

15 Modèles d'études pharmacologiques

Effets contractiles

Les effets contractiles sont mesurés *in vitro* dans des conditions statiques sur des anneaux vasculaires à capacitance ou à résistance de veines saphènes, fémorales, jugulaires, mésentériques, caves... et sur artères fémorales, carotides, basilaires, mésentériques, aorte thoracique ou abdominale... de rat (Wistar, 200 à 250 g), lapin (New Zealand, 2 à 2,5 kg), cobaye (Dunkin Hartley 250 à 300 g).

Les anneaux sont placés en chambre d'organe isolé (25 ml pour les vaisseaux à capacitance et 2,5 ml pour les vaisseaux à résistance selon Mulvany), maintenus dans des conditions isométriques par deux fils rigides insérés à l'intérieur du vaisseau, en évitant d'endommager l'endothélium. Les vaisseaux sont baignés par une solution de Krebs modifiée (en mM: NaCl = 118 ; KCl = 4,6 ; CaCl₂ = 2,5; MgSO₄ = 1,2 ; KH₂PO₄ = 1,17 ; NaHCO₃ = 25 ; glucose = 11), aérée en permanence par un mélange gazeux à 95 % O₂ et 5 % CO₂, à pH = 7,4 et thermostatés à 37°C.

Les anneaux sont amenés à leur point optimal de la rela-

tion tension-longueur.

Les tensions développées génèrent un signal électrique par l'intermédiaire d'un capteur de force (pont de Wheastone). Ce signal est amplifié avant d'être soit visualisé sur enregistreur Kipp & Zonen, soit digitalisé pour être traité par ordinateur (IOS, EMKA). Les études pharmacologiques sont réalisées après quelques stimulations contractiles préliminaires standardisées par une solution dépolarisante (hyperpotassique obtenue en remplaçant du NaCl par du KCl en quantités équimolaires), rinçages et périodes d'équilibration en solution physiologique pure. La présence d'endothélium est vérifiée par la relaxation induite par des concentrations croissantes d'acetylcholine après stabilisation d'une précontraction vasculaire.

Les forces de contraction développées par les anneaux vasculaires en réponse aux différents composés sont étudiées sur des vaisseaux quiescents ou stimulés électriquement (5-8 Hz), par une solution "physiologique" dépolarisante hyperpotassique (KCl : 20, 40 mM), par la noradrénaline (concentrations croissantes), la sérotonine (concentrations croissantes)...

Les contractions sont exprimées en mg force ou en pourcentage de la contraction maximale à la dépolarisation par une solution "physiologique" hyperpotassique.

Les effets contractiles sont également mesurés *in vitro* dans des conditions dynamiques de flux, par la pression développée par des réseaux vasculaires perfusés à débit constant. Au niveau mésentérique, la veinosélectivité est étudiée sur le modèle de double perfusion simultanée et séparée des réseaux artériels et veineux, modèle développé par T. WARNER (British J. Pharmacol. 1990, 99, 427-433). La séparation des deux réseaux est réalisée en coupant les vaisseaux et les tissus le long de la bordure intestinale. Les réseaux sont perfusés à 2

ml.min⁻¹ par une solution de Krebs (37,5°C) aérée à 95 % O₂ et 5 % CO₂.

In vivo, les pressions artérielles et veineuses sont mesurées chez l'animal anesthésié, dans des conditions basales et après arrêt circulatoire provoqué par le gonflement d'un cathéter à ballonnet introduit au niveau de l'oreillette droite. Lors de l'arrêt cardiaque, le tonus veineux (pression moyenne circulatoire de remplissage à volume sanguin constant) est calculé à partir des pressions veineuses et artérielles mesurées à l'équilibre et corrigées en fonction des différences relatives de compliance entre ces deux réseaux (SAMAR & COLEMAN, Am. J. Physiol. 1978, 234:H94-100; YAMAMOTO et al., Am. J. Physiol. 1980, 238:H823-828).

Chez l'animal éveillé, les pressions artérielles sont mesurées selon la méthode classique dérivée de Riva Rocci, par analyse de l'onde acoustique transmise au niveau artériel et transformée par un transducteur piezo céramique placé sur la queue du rat, en aval d'un manchon gonflé automatiquement par un générateur de pression

Au niveau microcirculatoire, les variations de section veinulaire et artériolaire sont étudiées *in vivo* dans le modèle de la chambre cutanée dorsale de hamster vigile, après enregistrement vidéomicroscopique (microscope Leitz Ergolux équipé d'une source halogène pour l'éclairage et une caméra vidéo CDD noir et blanc HPR 610) et analyse informatique (logiciel Visicap, Pack ICAP) des images.

Après anesthésie au pentobarbital sodique (60 mg/kg en i.p.), le dos de l'animal est tondu et épilé de manière à pouvoir placer une chambre d'observation (Prof. GEBHARD, Heidelberg) sur la peau du dos. Les deux parties de la chambre sont cousues après avoir enlevé avec précaution les épaisseurs cutanées pouvant gêner l'observation. Un cathéter jugulaire est placé pour

l'administration i.v. des produits, 48 heures après l'opération.

Effets sur l'hyperperméabilité capillaire induite

5 La perméabilité vasculaire est étudiée *in vivo* par la mesure de l'extravasation d'albumine dont la quantité est déterminée grâce à un colorant liant l'albumine (Bleu Evans). L'hyperperméabilité est induite par injection intradermique d'une solution d'histamine, de bradykinine ou de zymosan.

10 La technique est dérivée de celle décrite par BEACH & STEINETZ, J. Pharmacol. Exp. Therap., 1961, 131: 400-406.

15 Les rats (Wistars, 200 à 230 g) sont tondus sur leur paroi abdominale une heure avant le début de l'expérimentation. Le produit à tester est injecté par voie i.p. ou per os 1 heure à 4 heures avant le sacrifice. Les rats sont anesthésiés par un mélange d'halothane. Ensuite, ils reçoivent une injection intradermique sur l'abdomen de 0,10 ou 0,15 ml (soit pour l'histamine 6,7 ou 10 microgrammes) d'agent inflammatoire et une injection intra-veineuse d'un ml d'une solution de bleu Evans à 0,5 % dans la veine du pénis. Ces injections sont réalisées 30 minutes avant l'euthanasie.

20 30 minutes après ces deux injections, les rats sont euthanasiés par dislocation cervicale.

25 A l'endroit de l'injection de l'agent inflammatoire, la peau est découpée et placée dans des tubes en verre à col rôdé contenant 3 ml d'acide chlorhydrique fumant. La digestion de la peau est réalisée par un contact d'au moins une heure au bain marie à 37°C. Trois ml de chlorure de benzalkonium à 12,8% sont ensuite ajoutés. Après avoir laissé reposer durant trente minutes, 7 ml de dichlorométhane sont additionnés. Les tubes sont agités périodiquement pendant une heure. La phase aqueuse est éliminée par aspiration et la phase organique "dichloro-

30

35

méthane" est filtrée. Les densités optiques sont quantifiées par spectrophotométrie d'absorption à une longueur d'onde de 620 nm, contre un blanc contenant uniquement le dichlorométhane.

5 Les moyennes des densités optiques des différents lots d'animaux traités ou témoins sont calculées, puis un pourcentage de variation des valeurs correspondant aux animaux traités par rapport à celles des animaux témoins est calculé.

10 L'effet des composés sur l'hyperperméabilité induite par des agents inflammatoires, comme l'histamine et la bradykinine est également étudié après injection intraveineuse par bolus dans le modèle de chambre cutanée dorsale de hamster et selon la méthode développée par GIMENO
15 et al., décrite précédemment (A new technique using intravital videomicroscopy for macromolecular permeability measurement, 18^e Congrès Européen de microcirculation, Rome 1994) par videomicroscopie et analyse d'images par quantification de la répartition de la fluorescence intra
20 et extravasculaire du marqueur fluorescent (FITC-Dextran) injecté en bolus par le cathéter jugulaire (63 mg/kg pour un volume défini à 1 ml/kg). Le microscope est équipé d'une source fluorescente et d'une combinaison de filtres (excitation dans le bleu 450-490 nm et filtre d'arrêt 515
25 nm).

Effets sur la résistance capillaire :

L'augmentation de la résistance capillaire est appréciée par la modification de l'index pétéchial (pression négative induisant l'extravasation des érythrocytes), mesuré par une méthode dérivée de l'angiosterromètre de Parrot.
30

L'étude se réalise sur des rats mâles Wistar d'un poids moyen de 200 g (âgés d'environ six semaines). La région du bas du dos est rasée puis épilée à l'aide d'une
35 pâte à base d'un dérivé de l'acide thioglycolique et

d'hydroxyde de calcium. Après environ trente minutes, la peau est abondamment rincée et séchée.

Le jour de l'étude, les rats sont maintenus sans contrainte. Une dépression de 80 mm de mercure est appliquée. Si les pétéchie (extravasation d'érythrocytes) ne sont pas apparues dans les 15 secondes, la dépression est augmentée par pallier en maintenant la ventouse au même endroit.

La dépression minimale pour laquelle apparaissent les pétéchie exprime, en mm de mercure, la valeur de résistance capillaire de base (avant tout traitement). Deux mesures sont réalisées pour chaque essai à des emplacements différents du dos.

Les rats sont traités par voie orale. Après un temps déterminé (généralement 2, 4, 6 heures) suivant le traitement, le test est renouvelé sur des plages de peau différentes, jusqu'à l'apparition des pétéchie, procurant un nouvel index de dépression. Toutes les mesures se font en aveugle.

Un pourcentage de variation des résistances capillaires des animaux traités par rapport à leur résistance capillaire de base est calculé pour chaque composé étudié, à chaque temps de traitement et comparé avec le groupe témoin (excipient seul) ou le groupe de référence.

Effets sur la pleuresie induite chez le rat :

L'activité antiinflammatoire des composés est également étudiée par la mesure de l'inhibition de l'oedème et de la migration leucocytaire après induction d'une pleuresie chez le rat par injection de carraghénine dans la cavité pleurale (ALMEIDA et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1980, 214:74).

Les rats sont traités per os par les composés 2 heures avant l'injection de carraghénine, ainsi que 2 et 4 heures après cette injection. Après un temps déterminé (6 heures) suivant l'induction de la pleuresie, les rats

sont euthanasiés et le liquide pleural récupéré par aspiration et son volume est mesuré. Les cellules leucocytaires sont comptées par "cell counter".

Les résultats sont exprimés en nombre de leucocytes dans l'exudat rapporté à 100 g de poids de l'animal et comparés à ceux du lot témoin.

Exemples d'effets pharmacologiques :

Les composés de l'invention et leurs sels éventuels augmentent sélectivement dans la majorité des cas la contraction des veines animales produite par la noradrénaline, par la stimulation électrique ou par une solution hyperpotassique dépolarisante.

A titre illustratif, figure l'effet contractile de différents composés sur la veine saphène de lapin précontractée par une solution "physiologique" dépolarisante de concentration potassique égale à 40 mM ; l'effet maximal produit par chaque composé est exprimé en pourcentage de la contraction maximale induite par des solutions hyperpotassiques dépolarisantes et en valeur d'ED₅₀) :

20	<u>Composés</u>	<u>Emax (% Contr.max.)</u>	<u>ED₅₀ (nM)</u>
	Exemple c	23 ± 4	140
	Exemple e	28 ± 6	160
	Exemple 1	11 ± 3	600
	Exemple 3	21 ± 3	113
25	Exemple 5	39 ± 8	100
	Exemple 8	17 ± 5	126
	Exemple 10	30 ± 8	45
	Exemple 12	36 ± 8	22
	Exemple 14	18 ± 3	150

30 A titre illustratif, l'administration orale de certains composés de l'invention et de leurs sels éventuels augmente la résistance capillaire du rat à des doses comprises généralement entre 0,01 et 5 mg/kg :

<u>Composés</u>		<u>Effet à 4 heures</u>	<u>Effet à 6 heures</u>
		<u>(en % du témoin)</u>	<u>(en % du témoin)</u>
5	Exemple c 5 mg/kg	23	19
	Exemple d 5 mg/kg	21	23
	Exemple 6 5 mg/kg	23	21
	Exemple 7 5 mg/kg	31	24
	Exemple a 0,1 mg/kg	42	33
10	Exemple b 0,1 mg/kg	21	13
	Exemple e 0,1 mg/kg	34	17
	Exemple 2 0,1 mg/kg	23	42
	Exemple 3 0,1 mg/kg	24	26
	Exemple 4 0,1 mg/kg	17	17
	Exemple 14 0,1 mg/kg	19	23

15 A titre illustratif, l'administration orale de certains composés de l'invention et de leurs sels éventuels réduit l'hyperperméabilité inflammatoire induite par le zymosan chez le rat à des doses comprises entre 0,1 et 5 mg/kg :

<u>Composés</u>		<u>Effet à 2 heures</u>	<u>Effet à 4 heures</u>
		<u>(en % du témoin)</u>	<u>(en % du témoin)</u>
20	Exemple d 5 mg/kg	-23	-7
	Exemple a 0,1 mg/kg	9	-41
	Exemple b 0,1 mg/kg	-5	-23
	Exemple 4 0,1 mg/kg	3	-37
	Exemple 10 0,1 mg/kg	-7	-14
25	Exemple 15 0,1 mg/kg	-14	-17

30 Par ailleurs, les composés de l'invention et leurs sels éventuels sont très peu toxiques. Par exemple, après une administration orale unique de 500 mg/kg chez la souris, aucun effet toxique observable et aucune mortalité n'est observée pour la majorité des composés en particu-

lier pour l'Exemple c, l'Exemple d, l'Exemple 2, l'Exemple 3 (urines orangées), l'Exemple 5.

La plupart des composés se révèlent non cytotoxiques (la viabilité cellulaire étant mesurée par quantification de l'incorporation cellulaire de rouge neutre) jusqu'à des concentrations égales à leur solubilité en milieu aqueux sur des lignées cellulaires fibroblastiques de souris (L929), en particulier l'Exemple c, l'Exemple 3, l'Exemple 4, l'Exemple 6.

Parmi les composés préférés de l'invention, on retient tout particulièrement l'Exemple 3.

Ce qui précède montre que les composés de l'invention et leurs sels éventuels peuvent être utilisés en thérapeutique humaine et animale. Ils sont en particulier indiqués dans l'insuffisance veineuse fonctionnelle, organique et les pathologies hémorroïdaires par leurs composantes vasculaires et antiinflammatoires, ainsi que dans les affections typiquement inflammatoires et dans les états de chocs constitués par une chute importante de la pression artérielle. Dans ce dernier cas, une amélioration du retour veineux est susceptible de maintenir le débit cardiaque et dès lors par voie de conséquence la pression artérielle.

L'insuffisance veineuse fonctionnelle se caractérise par une dilatation et une hyperdistensibilité des veines superficielles des membres inférieurs, oedèmes, paresthésies à type d'impatience, de jambe sans repos. Ce type de pathologie peut évoluer vers l'insuffisance veineuse organique caractérisée par le développement de varices, d'incontinences valvulaires, voire vers la phlébothrombose et les troubles trophiques aboutissant à des lésions ulcéreuses.

Dans cette pathologie veineuse, une composante inflammatoire s'installe dans les premiers stades et se manifeste plus clairement dans les stades avancés.

Par leurs effets veinodistricteurs, anti-inflammatoires en particulier sur l'hyperperméabilité vasculaire et leurs effets contractiles sur les artères cérébrales, les composés de l'invention et leurs sels éventuels sont également indiqués dans la migraine.

La présente invention comprend donc l'utilisation des composés mentionnés ci-dessus et de leurs sels éventuels, comme substances actives pour la préparation de médicaments et de compositions pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire, comprenant au moins un desdits composés et sels en association avec un support ou diluant physiologiquement acceptable.

La forme de ces médicaments et compositions pharmaceutiques dépendra bien évidemment de la voie d'administration souhaitée notamment orale, parentérale, topique (cutanée) et rectale, et ils peuvent être formulés selon les techniques classiques avec mise en oeuvre de supports et véhicules usuels.

Ainsi, dans le cas d'une administration par voie orale, ils peuvent se présenter sous la forme de comprimés, tablettes, gélules, solutions, sirops, émulsions, suspensions, poudre, granulés, capsule molle, lyophilisat, microcapsule, microgranule.

Les comprimés, tablettes et gélules contiennent la substance active conjointement avec un diluant (par exemple lactose, dextrose, sucrose, mannitol, maltitol, xylitol, sorbitol ou cellulose), un lubrifiant (par exemple silice, talc ou stéarate), un liant (par exemple amidon, méthylcellulose ou gomme arabique), un agent de désintégration (alginate par exemple) et ils sont fabriqués par des techniques connues par exemple de mélange, de granulation, de pastillage, d'enrobage, de compression etc...

Les sirops peuvent contenir, à titre de support, du glycérol, mannitol et/ou sorbitol. Les solutions et sus-

pensions peuvent comprendre de l'eau et d'autres solvants physiologiquement compatibles et un support tel qu'une gomme naturelle, de la gélose, de l'alginate de sodium ou de l'alcool polyvinylique.

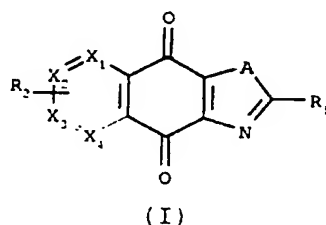
- 5 Pour l'administration par voie parentérale, les médicaments et compositions peuvent prendre la forme de solutions, d'émulsions ou de suspensions comprenant la substance active et un support ou solvant approprié tel que l'eau stérile ou des solutions salines isotoniques stériles.
- 10

 Pour l'application cutanée, les médicaments et compositions peuvent prendre la forme d'onguent, crème ou gel, sous forme d'émulsion ou de suspension, solution, mousse, poudre.

- 15 Pour l'application rectale, les médicaments et compositions peuvent prendre la forme de capsule, crème, émulsion, gel, mousse, pommade, suppositoire.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de dérivés tricycliques azotés et de leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique répondant à la formule générale :



dans laquelle :

10 A est soit un atome de soufre, d'oxygène, ou un radical R_3N où R_3 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_5 , un cycle aromatique substitué ou non, ou un cycle hétéroaromatique substitué ou non,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , sont indépendamment l'un de l'autre un atome de carbone ou un atome d'azote,

15 R_1 est un radical alkyle en C_1 à C_5 , un cycle aromatique substitué ou non, ou un cycle hétéroaromatique, ayant un ou plusieurs hétéroatomes, substitué ou non,

20 R_2 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_5 , pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de maladies liées à une altération de la fonction veineuse et/ou à l'œdème inflammatoire.

25 2. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-1H-imidazo[4,5-g]quinoline.

3. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-g]quinoline.

30 4. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoline.

5. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoline.
6. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(4-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoline.
7. A titre de produit nouveau la 2-(2,4-difluorophényl)-4,9-dihydro-4,9-dioxo-thiazolo[4,5-g]quinoline.
8. A titre de produit nouveau le sulfate de 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-pyridyl)-thiazolo[4,5-g]quinoline.
9. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(3-furyl)-thiazolo[4,5-g]quinoline.
10. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-g]quinoline.
11. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[5,4-g]quinoline.
12. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[5,4-f]isoquinoline.
13. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[5,4-f]isoquinoline.
14. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-f]isoquinoline.
15. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-phényl-thiazolo[4,5-g]quinoxaline.
16. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-fluorophényl)-thiazolo[4,5-g]quinoxaline.

17. A titre de produit nouveau la 4,9-dihydro-4,9-dioxo-2-(2-furyl)-7-méthyl-thiazolo[4,5-g]isoquinoline.
- 5 18. A titre de produit intermédiaire la 7-amino-6-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline.
19. A titre de produit intermédiaire la 6-amino-7-chloro-5,8-dihydro-5,8-dioxo-isoquinoline.
- 10 20. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de l'insuffisance veineuse fonctionnelle et organique.
- 15 21. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des pathologies hémorroïdaires.
- 20 22. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement de la migraine.
- 25 23. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des inflammations ostéoarticulaires dermatologiques et cardiovasculaires.
- 30 24. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour l'obtention d'un médicament destiné au traitement des états de chocs constitués par une chute importante de la pression artérielle plus particulièrement dans les états de chocs septiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC1/FR 96/01975

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/435 A61K31/495 C07D217/02
C07D498/04 //(C07D471/04,235:00,221:00),(C07D513/04,277:00,
221:00),(C07D513/04,277:00,241:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 19211 A (UPJOHN) 12 November 1992 -----	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 1997

Date of mailing of the international search report

0 5. 03. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC./FR 96/01975

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9219211 A	12-11-92	AU 650342 B	16-06-94
		AU 1784892 A	21-12-92
		CA 2106968 A	09-11-92
		EP 0586466 A	16-03-94
		JP 5112533 A	07-05-93
		JP 6507620 T	01-09-94
		US 5506361 A	09-04-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. Internationale No
PC : / FR 96/01975

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/435 A61K31/495 C07D217/02 C07D498/04 //(C07D471/04,235:00,221:00),(C07D513/04,277:00,221:00),(C07D513/04,277:00,241:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 92 19211 A (UPJOHN) 12 Novembre 1992 -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>* "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>* "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>* "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>* "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>* "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>* "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>* "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>* "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>* "&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">25 Février 1997</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">0 5. 03. 97</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Alfaro Faus, I</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à : Membres de familles de brevets

Dep. 'e Internationale No
PL / FR 96/01975

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9219211 A	12-11-92	AU 650342 B	16-06-94
		AU 1784892 A	21-12-92
		CA 2106968 A	09-11-92
		EP 0586466 A	16-03-94
		JP 5112533 A	07-05-93
		JP 6507620 T	01-09-94
		US 5506361 A	09-04-96
